

## Получение *бис*-2*H*-1,2,3-триазолов – перспективных биологически активных веществ

Аникин А.К., Лесогорова С.Г., Бельская Н.П.

Уральский федеральный университет, ул.Мира, 19, г. Екатеринбург,  
Факс: +7(343) 375-48-18; тел: +7(343) 375-48-18; E-mail: rsbf@mail.ru

Нами исследовалась реакция взаимодействия гидразонамалондинитрила с пиперазином, приводящая к образованию *бис*-арилгидразонаацетамидинов. Мы рассмотрели реакцию их окислительной циклизации в присутствии ацетата меди (II) с образованием *бис*-2*H*-1,2,3-триазолов, которые могут выступать как потенциальные биологически активные соединения.

### Введение

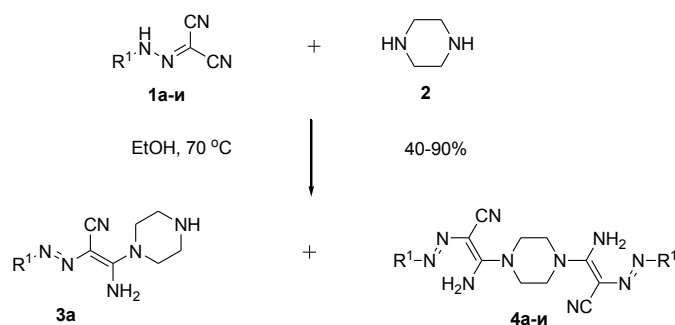
1,2,3-триазолы привлекают внимание химиков-синтетиков благодаря их широкому применению в промышленности и сельском хозяйстве, а также в качестве флюоресцирующих отбеливателей и светостабилизирующих агентов.

Производные 1,2,3 – триазола обладают широким спектром биологической активности (анальгетическая, седативная, фунгицидная).

Молекулы, содержащие два или большее количество гетероциклов, объединенных в циклические или линейные конструкции с помощью различных мостиковых фрагментов, играют важную роль в биохимии, медицинской и координационной химии. Это обусловило актуальность разработки синтеза *бис*-2*H*-1,2,3-триазолов.

### Результаты и обсуждение

Нами была исследована реакция арилгидразонов **1** с пиперазином. В результате взаимодействия арилгидразона **1a** с пиперазином образуется смесь продуктов моно- и бис-присоединения - гидразонов **3a** и **4a**



**1** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), Ph (**в**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 3,5-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**е**), 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**ж**), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**з**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**и**)

**3** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**)

**4** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), Ph (**в**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 3,5-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**е**), 2,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**ж**), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**з**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**и**)

Схема 1. Реакция арилгидразона **1** с пиперазином

В масс-спектрах *бис*-арилгидразонаацетамидинов **4a-к** пик молекулярного иона часто не реги-

стрируется, что может быть следствием неустойчивости этих соединений в условиях электронного удара. Для повышения устойчивости в этих условиях мы провели реакцию ацилирования бис-арилгидразоноамидина **4а**.

Реакцию ацилирования трифторуксусным ангидридом проводили в пиридине. В реакции участвуют обе аминогруппы амидинового фрагмента.

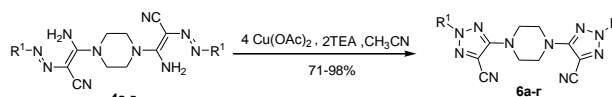


**Схема 2.** Реакция ацилирования бис-ариламида **4а**.

В масс-спектрах продуктов **5**, в отличие от исходного соединения **4а** регистрируется пик молекулярного иона с интенсивностью 5%.

Окислительная циклизация бис-3-амино-2-арилазоакрилонитрила.

Реакцию окисления синтезированных бис-арилгидразоноацетамидинов **4а-к** проводили в присутствии ацетата меди (II) в ацетонитриле при кипячении. В ходе данного превращения наблюдалось образование бис-2*H*-1,2,3-триазолов с хорошими выходами.



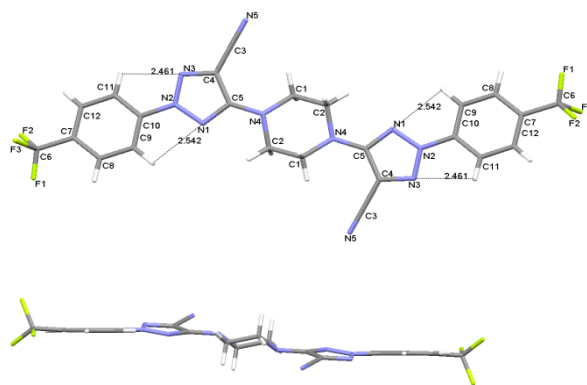
4, 6 R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**а**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), Ph (**в**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**)

**Схема 3.** Реакция окислительной циклизации бис-ариламида **4а** в присутствии ацетата меди (II).

Строение полученных бис-триазолов было подтверждено данными спектров, а состав — данными элементного анализа.

В масс-спектрах полученных продуктов **6а-г** пик молекулярного иона отличается от бис-арилгидразоноацетамидинов **4а-г** на 4 единицы.

Дополнительные доказательства структуры продуктов **6** были получены с помощью рентгеноструктурного анализа кристалла бис-триазола **6г**, выращенного из разбавленного раствора (хлороформ).



**Рис. 1.** Структура 5,5'-(пиперазин-1,4-диил)бис(2-(4-трифторметилфенил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-карбонитрила) (**6г**), по данным РСА

Таким образом, мы разработали удобный метод синтеза бис-2*H*-1,2,3-триазолов **6а-г**, содержащих различные по электронным и пространственным эффектам заместители в ароматическом фрагменте для дальнейшего исследования их биологической активности.

## Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254.

ИК-спектры измерены на спектрофотометрах «UR-20» в таблетках KBr и ИК-Фурье спектрометре Bruker Alpha (HPIBO, ZnSe). Спектры ЯМР получены на спектрометре «Bruker DRX-400» (400.00 МГц для  $^1\text{H}$  и 100.00 МГц для  $^{13}\text{C}$ ), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре «Varian MAT 311A», ускоряющее напряжение 3 кВ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в источник. Разделение и очистку веществ проводили с помощью жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 0.035-0.070 мм, 60 Å.

#### Общая методика получения бис-амидинов 4а-и.

Раствор 1 ммоль гидразона **1** и 0.086 г (1 ммоль) (Метод А) или 0.043 г (0.5 ммоль) (Метод Б) пиперазина **2** в 30 мл этилового спирта нагревают в течение 6 ч при 70 °С. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок фильтруют и промывают этиловым спиртом.

**3-Амино-2-(4-метоксифенилазо)-3-(пиперазин-1-ил)акрилонитрил (3а).** Метод А, выход 0.07 г, 40%. Т.пл. 120-121 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.81 (т, 4Н,  $J=4.3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.51 (т, 4Н,  $J=4.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.77 (с, 3Н, ОМе); 6.85 и 7.44 (AA'XX', 4Н,  $J=8.5$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.30 (уш. с, 4Н,  $\text{NH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 286 ( $\text{M}^+$ , 3). Найдено, %: С 58.50; Н

6.13; N 29.64.  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ . Вычислено, %: С 58.73; Н 6.34; N 29.35.

**3,3'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(3-амино-2-(4-метоксифенилазо) акрилонитрил) (4а).** Метод Б, выход 0.20 г, 68%. Т.пл. 292-293 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2171 (CN); 2836 ( $\text{CH}_2$ ); 2972 ( $\text{CH}_3$ ); 3225 (CH); 3318, 3436 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.79 (уш. с, 8Н,  $\text{CH}_2$ ); 3.77 (с, 6Н, ОМе); 6.85 и 7.47 (AA'XX', 8Н,  $J=9.2$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.45 (уш. с, 4Н,  $\text{NH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 486 ( $\text{M}^+$ , 2). Найдено, %: С 59.10; Н 5.20; N 28.71.  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 59.25; Н 5.39; N 28.79.

**3,3'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(3-амино-2-(4-хлорфенилазо)акрилонитрил) (4д).** Метод Б, выход 0.22 г, 75%. Т.пл. 227-228 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2181 (CN); 2932 (CH); 3298, 3413 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.83 (уш. с, 8Н,  $\text{CH}_2$ ); 7.28 и 7.51 (AA'XX', 8Н,  $J=8.4$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.72 (уш. с, 4Н,  $\text{NH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 287 ( $\text{M}^+$ , 2). Найдено, %: С 53.23; Н 4.15; N 28.05; Cl 14.11.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_{10}\text{Cl}_2$ . Вычислено, %: С 53.34; Н 4.07; N 28.27; Cl 14.31.

**3,3'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(3-амино-2-(4-трифторметилфенилазо) акрилонитрил) (4з).** Метод Б, выход 0.20 г, 63%. Т.пл. 278-279 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2181 (CN); 2908 ( $\text{CH}_2$ ); 3200, 3313, 3429 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.87 (уш. с, 8Н,  $\text{CH}_2$ ); 7.58 и 7.63 (AA'BB', 8Н,  $J=8.8$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.88 (уш. с, 4Н,  $\text{NH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 324 ( $\text{M}^+$ , 4).

Найдено, %: С 51.25; Н 3.50; N 24.80.  $C_{24}H_{20}N_{10}F_6$ . Вычислено, %: С 51.19; Н 3.60; N 24.93.

**3,3'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(3-амино-2-(4-**

**нитрофенилазо)акрилонитрил) (4и).**

Метод Б, выход 0.27 г, 88%. Т.пл. 228-229 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1331, 1496 ( $NO_2$ ); 2183 (CN); 3224, 3321(CH); 3385, 3458 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.61(уш. с, 8H,  $CH_2$ ); 7.59 и 8.12 (AA'XX', 8H,  $J=9.0$ ,  $H_{Ar}$ ); 7.98 (уш. с, 4H,  $NH_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 301 ( $M^+$ , 1). Найдено, %: С 63.32; Н 5.70; N 32.81.  $C_{22}H_{26}N_{12}O_4$ . Вычислено, %: С 63.40; Н 5.79; N 32.51.

**Общая методика получения бис-триазолов 4а-г.**

Раствор 1 ммоль бис-амидина **4**, 0.8 г (4 ммоль) ацетата меди(II) и 0.3 мл (2 ммоль) ТЭА кипятят 5 ч в ацетонитриле (ТСХ). Растворитель упаривают под вакуумом, добавляют воду, осадок отфильтровывают, сушат.

**5,5'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(2-(4-метоксифенил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонитрил) (6а).**

Выход 0.10 г, 57% Т.пл. 233-234 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2232 (CN); 2848, 2918( $CH_2$ ); 2985, 3024 ( $CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.69 (уш. с, 8H,  $CH_2$ ); 3.84 (уш. с, 6H, OMe); 7.08 и 7.88 (AA'XX', 8H,  $J=9.3$ ,  $H_{Ar}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 287 ( $M^+$ , 2). Найдено, %: С 59.80; Н 4.67; N 29.25.  $C_{24}H_{22}N_{10}O_2$ . Вычислено, %: С 59.74; Н 4.60; N 29.03.

**5,5'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-**

**карбонитрил) (6в).**

Выход 0.25 г, 71%. Т.пл. 208-209 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.73 (уш. с, 4H,  $CH_2$ ); 3.88 (уш. с, 4H,  $CH_2$ ); 7.00-7.15 (м, 1H,  $H_{Ar}$ ); 7.25-7.40 (м, 2H,  $H_{Ar}$ ); 7.43-7.50 (м, 1H,  $H_{Ar}$ ); 7.53-7.70 (м, 3H,  $H_{Ar}$ ); 7.97 (д, 3H,  $J=7.8$ ,  $H_{Ar}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 422 ( $M^+$ , 11). Найдено, %: С 62.30; Н 4.56; N 31.44.  $C_{22}H_{18}N_{10}$ . Вычислено, %: С 62.55; Н 4.29; N 33.16.

**5,5'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(2-(2,4-дихлорфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-**

**карбонитрил) (6г).**

Выход 0.09 г, 93%. Т.пл. 160-161 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2234 (CN); 2849, 2989 ( $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.67 (уш. с, 8H,  $CH_2$ ); 7.62 (дд, 1H,  $J=9.2$ , 2.4,  $H_{Ar}$ ); 7.65 (дд, 2H,  $J=9.0$ , 2.3,  $H_{Ar}$ ); 7.79 (д, 1H,  $J=9.0$ ,  $H_{Ar}$ ); 7.87 (д, 1H,  $J=2.4$ ,  $H_{Ar}$ ); 7.99 (д, 2H,  $J=9.4$ ,  $H_{Ar}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 560 ( $M^+$ , 20). Найдено, %: С 47.00; Н 2.12; Cl 35.00 N 25.34.  $C_{22}H_{14}Cl_2N_{10}$ . Вычислено, %: С 47.17; Н 2.52; Cl 35.31 N 25.10.

**5,5'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(2-(4-трифторметилфенил)-2H-1,2,3-**

**триазол-4-карбонитрил) (6д).**

Выход 0.09 г, 93%. Т.пл. 235-236 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2234 (CN); 2849, 2989 ( $CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.75 (уш. с, 8H,  $CH_2$ ); 7.91 и 8.15 (AA'XX', 8H,  $J=8.0$ ,  $H_{Ar}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 558 ( $M^+$ , 20). Найдено, %: С 51.40; Н 3.01; N 25.25.

$C_{24}H_{16}N_{10}F_6$ . Вычислено, %: C 51.62; H 2.89; N 25.08.

### Библиографический список

- 1 1,2,3-Triazoles and their Benzo Derivatives. Wamhoff H.// Compensive Heterocyclic Chemistry/ Charles W Rees, 1997.
- 2 Structure of Five-membered Rings with Two or More Heteroatoms / Katritzky A.R., Lagowski J. M. // Compensive Heterocyclic Chemistry / Charles W Rees, 1997
- 3 Synthesis and oxidative cyclization of 2-arylhydrazono-2-cyanoacetamides to 2-aryl-2*H*-[1,2,3]-triazol-5-amines / Natalia P. Bel'skaya, Marina A. Demina, Svetlana G. Sapognikova, Zhi-Jin Fan, Hai-Ke Zhang, Wim Dehaen and Vasiliy A. Bakulev // ARKIVOC, -2008. –Т. XVI; -С. 9-21